Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Aseptische Knochennekrosen bei nierentransplantierten Patienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH WÄLDE
aus Heidelberg

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0092

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Aseptische Knochennekrosen bei nierentransplantierten Patienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH WÄLDE
aus Heidelberg

1986

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Bockhorn
2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Risler

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	4
II.	Fragestellung	9
III.	Material und Methodik	10
A.	Patientengut	10
B.	Untersuchungsparameter	11
C.	Diagnose der aseptischen Knochennekrosen	12
	1. Klinische Beschwerden	12
	2. Skelettszintigraphie	12
	3. Röntgendiagnostik	13
IV.	Ergebnisse	14
A.	Entwicklung der aseptischen Knochennekrosen	14
B.	Vergleich beider Gruppen nach Alter, Gewicht, Dialysezeit und Geschlechtsverteilung	17
C.	Klinischer Verlauf bei den Einzelpatienten der Nekrosegruppe	18
D.	Grundkrankheiten	23
E.	Corticosteroiddosis bei Normal- und Nekrosegruppe	24
	1. Gesamtmenge an Corticosteroiden	24
	2. Therapie der Abstoßungsreaktion	28
F.	Präoperative Laborparameter	33
	1. Kreatinin und Harnstoff	33
	2. Kalzium und Phosphat	35

G. Präoperative Röntgenbefunde 35
H. Postoperative Nierenfunktion 36

1. Kreatinin und Kreatinin-Clearance 36
2. Harnstoff 40

I. Kalzium und Phosphat 41
J. Parathormon 43
K. HLA-Kompatibilität 46

V. Diskussion 49

A. Häufigkeit von aseptischen Knochennekrosen 49
B. Einfluß von Corticosteroiden 51
C. Histokompatibilität im HLA-System 54
D. Renale Osteopathie und sekundärer Hyperparathyreoidismus 55
E. Prä- und postoperative Nierenfunktion 59
F. Einfluß von Alter, Gewicht, Geschlechtsverteilung und Grundkrankheiten 61
G. Zusammenfassung der Diskussion und Schlußfolgerung 62

VI. Zusammenfassung 66

VII. Literaturverzeichnis 68

I. Einleitung

Die Nierentransplantation ist eine bedeutende Behandlungsmethode von Patienten mit einer terminalen chronischen Niereninsuffizienz.

Bezogen auf 1 000 000 Einwohner geraten jährlich etwa 40 - 60 Personen in die Niereninsuffizienz (3), wobei in der Bundesrepublik Deutschland allerdings nur etwa 1 300 Transplantationen durchgeführt werden können, da nach wie vor ein großer Mangel an Spenderorganen besteht.

Nach der Nierentransplantation werden die Patienten mit folgenden Medikamenten immunsuppressiv behandelt:

1.) Azathioprin in einer Dosierung von 100 - 150 mg pro Tag

2.) Corticosteroide (Methylprednisolon) mit einer Initialdosis von 1 000 mg intra- und 6 Stunden postoperativ; ab de 1. Tag postoperativ 50 mg oral in abfallender Dosierung bis 30 mg nach 4 Wochen und bis 10 mg nach 6 Monaten; ab dem 12. Monat dann 7,5 mg.
Beim Auftreten von Abstoßungsreaktionen wird Methylprednisolon zusätzlich in einer Dosierung von 250 - 1 000 mg pro Tag als Bolus über einen Zeitraum von 3 - 5 Tagen intravenös verabreicht; die orale Dosierung wird dabei nicht verändert.

Die Corticosteroide haben neben ihren immunsuppressiven und antiinflammatorischen Wirkungen eine hohe Nebenwirkungsrate (16), von der hier die aseptischen Knochennekrosen behandelt werden sollen.

Das Auftreten von aseptischen Knochennekrosen im Zusammenhang mit den Corticosteroiden wird in der Literatur folgendermaßen angegeben:

1.) Allgemein unter einer hochdosierten Therapie mit Corticosteroiden wurde eine aseptische Knochennekrose am Hüftkopf zu 30 - 40 % beobachtet (10);

die aseptische Knochennekrose wurde auch bei Patienten mit einem Morbus Cushing festgestellt. (12)

2.) Speziell unter der immunsuppressiven Therapie mit Corticosteroiden nach Nierentransplantationen traten aseptische Knochennekrosen, vor allem am Hüftkopf, auf.(7)

Die Hauptgründe für die Entstehung von Knochenveränderungen unter Corticosteroiden sind:

1.) Der übermäßige Proteinabbau hemmt die Knochenneubildung und führt zum Abbau der vorhandenen Knochenmatrix. (9)

2.) Die Corticosteroide üben eine Anti-Vitamin-D-Wirkung aus. (9)

3.) Die corticosteroid-bedingte Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalzium. (9)

4.) Zusätzlich können durch Corticosteroide Störungen im Fettstoffwechsel entstehen, die zu Fettembolien führen, wodurch es zu angiographisch nachweisbaren Gefäßverschlüssen, zum Beispiel im Femurkopf, kommen kann. (10)
Diese Fettembolien verhindern den venösen Abfluß des Blutes aus dem Femurkopf, so daß dies zu aseptischen Knochennekrosen führen kann. (15)

5.) Weiterhin werden vaskuläre Veränderungen durch die Corticosteroide diskutiert, die zu Durchblutungsstörungen, vor allem an den besonders belasteten Regionen

des Skelettsystems, wie etwa dem Femurkopf und dem Tibiakopf, führen. (16)

Als weiterer Faktor bei der Entstehung der aseptischen Knochennekrosen wird die renale Osteopathie angesehen, eine Stoffwechselstörung, die sich nach einer chronischen Niereninsuffizienz manifestiert.

Bei der Genese der renalen Osteopathie sind drei Faktoren maßgeblich:

1.) Der Phosphatstau
2.) Der Überschuß an Parathormon
3.) Der gestörte Vitamin-D-Metabolismus.

Der erste Faktor bei der Entstehung der renalen Osteopathie ist der Phosphatstau. Schon geringe Einschränkungen der glomerulären Filtrationsrate führen zu einer zunächst kaum erfaßbaren Zunahme des Serumphosphatspiegels. Dieser Phosphatstau steht mit der Parathormonsekretion in indirekter Beziehung. Im Rahmen der Mechanismen des Regelkreises führt jeder Anstieg des Phosphats im Serum zu einem Absinken der Konzentration des ionisierten Kalziums, das einen Sekretionsreiz für die Nierenschilddrüse hervorruft und somit ein zweiter Faktor hinzukommt, nämlich eine vermehrte Parathormonausschüttung, die wiederum zum Bild des sekundären Hyperparathyreoidismus führt.

Mit zusätzlicher Einschränkung der tubulären Nierenfunktion wird der Phosphatstau verstärkt, er ist bei einer Verminderung der Nierenfunktion um 25% bereits nicht mehr durch eine erhöhte Parathormonsekretion kompensierbar.

Dabei zeigen sich im Serum eine Hyperphosphatämie, ein niedrigerer oder im unteren Normalbereich liegender Kalziumspiegel und eine Erhöhung von Parathormon. (13)

Das Absinken des Serumkalziums wird seinerseits noch ver-

stärkt, wenn mit zunehmender Niereninsuffizienz die Vitamin-D-Synthese eingeschränkt wird, also ein dritter Faktor ins Spiel kommt. (13)

Vitamin D wird aus der Nahrung zugeführt oder aus 7-Dihydroxicholesterin unter Einwirkung der ultravioletten Strahlen im Körper gebildet. Es wird in der Niere zu 1,25 $(OH)_2$ Vitamin D_3, dem eigentlich wirksamen Vitamin D, umgewandelt, das die Synthese des in der Darmwand gebildeten kalziumbildenden Proteins und somit auch die Kalziumabsorption im Darm fördert.

Sein Mangel bei einer chronischen Niereninsuffizienz führt durch eine gestörte Kalzium-Absorption im Darm zur negativen Kalziumbilanz mit folgender Hypokalzämie und zusätzlicher Stimulierung der Nebenschilddrüse. (3)

Die Hyperphosphatämie mit Hypokalzämie und kompensatorischer Stimulierung von Parathormon und eine gestörte Kalzium-Absorption durch den Mangel von 1,25 $(OH)_2$ - Vitamin-D_3 führen schließlich zum Vollbild der renalen Osteopathie, die sich beim Patienten vor allem durch Knochenschmerzen und eine Myopathie äußert.

Als Knochenveränderungen können bei der renalen Osteopathie Demineralisationen und Osteolysen des Knochens, seltener pathologische Frakturen und Looser-Umbauzonen sowie Knochendeformationen auftreten.

Schließlich kann es bei terminaler Niereninsuffizienz mit einer renalen Osteopathie ohne die Einwirkung von Corticosteroiden zu aseptischen Knochennekrosen kommen. (13)

Diese excessiven Knochenveränderungen bei der renalen Osteopathie kommen heute kaum noch vor, da man zu Beginn der Erkrankung mit folgenden Medikamenten therapiert:

1.) Der Phosphatstau wird durch enterale Verabreichung von Aluminiumhydroxid reduziert. (13)

2.) Der niedrige Kalziumspiegel im Serum wird bei der Dialyse durch eine erhöhte Konzentration von Kalzium im Dialysat stabilisiert. (13)

3.) Die gestörte Kalzium-Resorption im Darm durch Vitamin D-Mangel wird durch die Gabe des aktiven Metaboliten, des 1,25 $(OH)_2$-D_3, unter laufender Kontrolle des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels verbessert. (13)

Trotz der verschiedenen konservativen Behandlungsmöglichkeiten kann in Einzelfällen der sekundäre Hyperparathyreoidismus zu so hochgradigen Skelettveränderungen führen, daß eine subtotale Parathyreoidektomie angezeigt ist. (4)

II. Fragestellung

Aufgrund einer retrospektiven Studie von nierentransplantierten Patienten soll untersucht werden, ob

1.) aufgrund einer Therapie mit Corticosteroiden
2.) aufgrund einer renalen Osteopathie

ein Zusammenhang mit dem Auftreten von aseptischen Knochennekrosen besteht.

Dazu wurden die transplantierten Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt:

1.) Normalgruppe: bei den Patienten dieser Gruppe manifestierte sich im Zeitraum der Untersuchungen keine offensichtliche aseptische Knochennekrose

2.) Nekrosengruppe: bei den Patienten dieser Gruppe manifestierte sich im Zeitraum der Untersuchungen eine aseptische Knochennekrose.

Voraussetzung:

Es wurden nur die Patienten in die Untersuchungen aufgenommen, die ihr Transplantat nach der Operation über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten behielten und deshalb über einen längeren Zeitraum mit einer immunsuppressiven Therapie mit Corticosteroiden behandelt wurden.

III. Material und Methodik

A. Patientengut

An der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen erhielten im Zeitraum von 5/1978 - 11/1981 insgesamt 77 Patienten wegen einer terminalen chronischen Niereninsuffizienz ein allogenes Nierentransplantat.

Davon wurden 67 Patienten in unsere Untersuchungen aufgenommen; die anderen 10 Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da 6 von ihnen ihr Transplantat nicht mindestens drei Monate behielten,und das Transplantat wegen irreversibler Abstoßungsreaktionen explantiert werden mußte; 4 weitere Patienten verstarben innerhalb von drei Monaten nach der Transplantation.

Diejenigen Patienten, die eine aseptische Knochennekrose entwickelten, hatten alle eine Hüftkopfnekrose an einer oder an beiden Seiten; im folgenden wird deshalb nur von aseptischen Hüftkopfnekrosen gesprochen.

B. Untersuchungsparameter

In dieser Untersuchung wird die Gruppe der Knochennekrosepatienten mit der Gruppe der Normalpatienten - teilweise auch einzelner Patienten - anhand folgender Parameter verglichen:

1.) Geschlecht
2.) Alter
3.) Zeitliche Dauer der präoperativen Dialyse
4.) Gewicht
5.) Grundkrankheiten als Ursache der Niereninsuffizienz
6.) Postoperative, immunsuppressive Therapie mit Corticosteroiden:
    a) Gesamtdosis
    b) intravenöse Therapie bei Abstoßungsreaktionen
7.) Präoperativer Zustand mit Laborparametern von
    a) Kreatinin
    b) Harnstoff
    c) Kalzium
    d) Phosphat
8.) Postoperative Nierenfunktion mit Laborparametern von
    a) Kreatinin
    b) Harnstoff
    c) Kreatinin-Clearance
    d) Kalzium
    e) Phosphat
    f) Parathormonspiegel im Serum
9.) Histokompatibilität im HLA-System

C. Diagnose der aseptischen Knochennekrosen

1. Zeichen: Klinische Beschwerden

Die aseptische Knochennekrose am Hüftkopf äußert sich bei den Patienten zu Beginn mit Schmerzen bei Belastung des Hüftgelenkes und Bewegung, die häufig in Leiste, Oberschenkel und Knie, vor allem auf der lateralen Seite, empfunden werden.

Später kommen Entlastungshinken, zunehmende Bewegungseinschränkungen, besonders der Streck-, Rotations- und Abduktionsfähigkeit hinzu.

Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich, außer dem Bewegungsschmerz, in vielen Fällen ein Leistendruckschmerz, ein Trochanterklopfschmerz sowie Stauchungs- und Schüttelschmerzen am Hüftgelenk (10).

2. Zeichen: Skelettszintigraphie

Die Diagnose der aseptischen Knochennekrosen wurde bei den Patienten durch die Skelettszintigraphie verifiziert, die im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen, Abteilung für Nuklearmedizin, ausgeführt wurde.

Dabei wurde den Patienten Zinn-Methylendiphosphonat (MDP), das mit Technetium-99 m radioaktiv markiert wurde, als Bolus intravenös gegeben.

MDP ist ein organisches Diphosphonat, das sich nach intravenöser Applikation selektiv im Skelett anreichert. Zwei Stunden nach Injektion finden sich ca. 4o % der Technetiumaktivität in den Knochen, vor allem in den Zonen mit gesteigertem Knochenstoffwechsel, der Rest wird im Urin ausgeschieden.

Die Nekrose selbst zeigt infolge fehlender Durchblutung keine Anreicherung; eine deutliche Mehranreicherung ist dafür im hyperämischen Randsaum zu erkennen:

es resultiert das typische Bild der "Eierbecherform". (14)

3. Zeichen: Röntgendiagnostik

Bei der aseptischen Knochennekrose ist ein pathologisches Röntgenbild im allgemeinen ein Spätzeichen.

Das Röntgenbild ist zu Beginn der Beschwerden meistens unauffällig, später zeigt sich eine unregelmäßige Verdichtungszone des Nekrosesegments im Belastungsbereich, je nach Stadium mehr oder weniger demarkiert. Der Spätbefund ist dann ein Einbruch des Nekrosesegments mit typischer Stufenbildung im Femurkopf und eine Abflachung der Kopfkontur. Ein reaktiver Knochenumbau führt zu arthrotischen Randwülsten und zur Coxarthrose. (12)

IV. Ergebnisse

A. Entwicklung der aseptischen Knochennekrosen

Von einer Gesamtheit aller 77 transplantierten Patienten erlitten 9 eine aseptische Knochennekrose am Hüftkopf; dies entspricht 11,7 %. Wenn man die 67 ausgewählten Patienten betrachtet, beträgt der prozentuale Anteil der Patienten, die eine aseptische Knochennekrose am Hüftkopf erlitten, 13,4 %.

Im folgenden wird von diesen Patienten ausgegangen, da es sich um die Patienten handelt, die ihr Transplantat über mindestens drei Monate nach der Operation behielten, womit ausreichende Befunde für die Vergleichsuntersuchungen vorlagen.

Die aseptischen Hüftkopfnekrosen machten sich in allen Fällen klinisch durch Schmerzen bei Belastung und Bewegung bemerkbar (siehe C 1.); die klinische Verdachtsdiagnose führte zur szintigraphischen Untersuchung, durch die die aseptische Hüftkopfnekrose diagnostiziert wurde. Das Röntgenbild war anfangs oft unauffällig und diente später vor allem zur Dokumentation der eingetretenen Veränderungen.

Eine zeitliche Korrelation von szintigraphischer und röntgenologischer Diagnosestellung wurde nicht untersucht.

Tabelle 1

Zusammenstellung der einzelnen Patienten nach Geschlecht, zeitlichem Auftreten der aseptischen Knochennekrose (in Monaten), Seitenbefall, Alter (in Jahren), Gewicht (in kg), präoperativer Dialysezeit (in Monaten)

Patient	Zeitl.Auftr. (szintigraphisch gesichert Monate)	Erkrankte Seite (r,l)	Alter z.Zeitp. Jahre	Gew. kg	Dialysezeit d.Transplant. Monate
H.G. m	18	r	48	75,0	14
	23	l			
H.H. m	8	l	52	79,5	35
A.I. w	8	r,l	45	77,0	24
E.K. m	11	l	50	74,7	26
	14	r			
K.M. w	6	l	13	39,0	15
	10	r			
E.M. w	6	r	17	71,0	43
H.S. m	5	r	20	71,5	57
H.S. m	28	l	40	84,0	36
H.W. w	7	l	27	48,5	105

Von 9 Patienten erlitten 5 eine einseitige, 4 eine beidseitige Hüftkopfnekrose; bei den beidseitig Betroffenen trat die Hüftnekrose einmal gleichzeitig, in den anderen drei Fällen mit einem zeitlichen Abstand von 3 - 5 Monaten ein.

Tabelle 2

Darstellung des Durchschnitts und der Streubreite der Nekrosegruppe nach Geschlechtsverteilung, zeitlichem Auftreten der aseptischen Knochennekrosen (in Monaten), Alter (in Jahren), Gewicht (in kg) und präoperativer Dialysezeit (in Monaten).

Nekrosegr.	Geschl. Verteilung	Zeitl. Auftret. Monate	Alter z.Zeitpunkt d. Jahre	Gew. kg	Dialysezeit Transpl. Monate
Streubreite (n = 9)		5-28	13-52	39-84	14-105
Durchschn. (n = 9)	5 m 56 % 4 w 44 %	10.8	34,7	68,9	39,4

Die aseptischen Knochennekrosen manifestieren sich bei den Patienten (szintigraphisch nachgewiesen) in dem sehr weiten Zeitraum von 5 bis 28 Monaten nach der Transplantation; die durchschnittliche Zeit des ersten Auftretens liegt bei 10,8 Monaten.

In der Nekrosegruppe befinden sich mehr Männer als Frauen (5:4), das Durchschnittsalter beträgt 34,7 Jahre, das Alter variiert zwischen 13 und 52 Jahren.

Das Körpergewicht schwankt zwischen 39 und 84 kg; im Durchschnitt beträgt es 68,9 kg.

Die präoperativen Dialysezeiten bewegen sich zwischen 14 und 105 Monaten; die durchschnittliche Dialysezeit liegt bei 39,4 Monaten.

B Vergleich beider Gruppen

Tabelle 3

Vergleich zwischen Normalgruppe und Nekrosegruppe nach Geschlechtsverteilung, Alter, Gewicht und Dialysezeit

Gruppe	Geschlechtsverteilung		Alter z.Zeitpunkt der Transplantation	Gewicht	Dialysezeit
	männl.	weibl.	Jahre	kg	Monate
Normalgr. (n=56)	36 58%	21 42%	37,6	63,6	38,9
Streubreite			16-53	39-91 ($\bar{x}$=63,6 s=12,0 m=63.)	3-112
Nekrosegr. (n=9)	5 55%	4 44%	34,7	68,9	39,4
Streubreite			12-51	39-84 ($\bar{x}$=68,9 s=14,9 m=74,7)	11-105

In den Tabellen 3 und 8 bedeutet: $\bar{x}$ = Mittelwert
s = Standard-Abweichung
m = Median

Die Geschlechtsverteilung ist in beiden Gruppen ähnlich.

Im Durchschnitt ist die Normalgruppe etwas älter (2,9 Jahre), leichter (5,1 kg) und wurde nur geringfügig kürzer präoperativ dialysiert (0,5 Monate).

Das höhere Durchschnittsgewicht der Nekrosegruppe ist auffallend.

Ein Vergleich der Normal- mit der Nekrosegruppe mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon-Tests ergibt bezüglich des Gewichtes folgendes:

Gewicht $p > 12\%$ (nicht signifikant)

C. Klinischer Verlauf bei den Einzelpatienten mit aseptischen Knochennekrosen

Im folgenden wird der klinische Verlauf und die orthopädische Therapie der Patienten mit einer aseptischen Knochennekrose dargestellt.

Corticosteroiddosisabhängig werden postoperative Abstoßungsreaktionen in drei Gruppen eingeteilt:

a.) starke Reaktionen: Hier war mehr als 10 g Methylprednisolon insgesamt als intravenöse Therapie notwendig.

b.) mittlere Reaktionen: Hier war 5-10 g Methylprednisolon insgesamt als i.V.-Therapie notwendig.

c.) geringe Reaktionen: Hier war weniger als 5 g Methylprednisolon als i.V.-Therapie notwendig.

Patienten:

1.) H.G. Transplantation am 1.11.1978
mittlere Abstoßungsreaktionen mit 5,3 g Methylprednisolon in 3 Serien
Szintigramm am 9.5.1980 aseptische Knochennekrose rechts, am 10.10.1980 links
Röntgenbild am 27.8.1981: Befall beider Hüftköpfe
Untersuchung am 14.10.1980: kein Trochanterklopfschmerz, kein Leistendruckschmerz. Beweglichkeit eingeschränkt und vor allem rechts endgradig schmerzhaft.
Therapie: vorübergehende Behandlung mit entla-

stendem Apparat.
Jetziger klinischer Verlauf: Entstehung einer Coxarthrose, noch teilweise Beschwerden.

2.) H.H. Transplantation am 5.7.1978
starke Abstoßungsreaktionen mit 13,0 Methylprednisolon in 5 Serien
Szintigramm am 28.2.1979: aseptische Knochennekrose links
Röntgenbild am 16.5.1979: Hüftkopfnekrose links diagnostiziert
Untersuchung am 3.5.1979, belastungsabhängige Schmerzen im linken Hüftgelenk seit 8 Wochen, linksseitige Beugespreizkontraktur, Leistendruck- und Trochanterklopfschmerz
Therapie: entlastender Apparat
Jetziger klinischer Verlauf: Zunahme der Beugespreizkontraktur, passagere Schmerzen im Knie, Patient ist subjektiv zufrieden.

3.) A.I. Transplantation am 7.4.1979
mittlere Abstoßungsreaktion mit 7,0 g Methylprednisolon in 2 Serien
Szintigramm am 25.9.1979: aseptische Knochennekrosen an beiden Hüften
Röntgenbild am 3.12.1979: Hüftknochennekrosen beidseits diagnostiziert
Untersuchung am 11.10.1979: starke Beschwerden bei Belastung des rechten Knies, eingeschränkte Beweglichkeit beidseits, kein Stauchungsschmerz
Therapie: zuerst Stockstützen zur Entlastung rechts, Totalendoprothese am 30.4.1981
Jetziger klinischer Verlauf: gute Beweglichkeit beider Beine, läuft ohne Stöcke.

4.) E.K. Transplantation am 7.4.1979
mittlere Abstoßungsreaktionen mit 7,0 g Methylprednisolon in 2 Serien
Szintigramm am 7.3.1980: aseptische Knochennekrose rechts, am 26.6.1980 links
Röntgenbild am 8.5.1980: Hüftkopfnekrose rechts diagnostiziert, am 2.2.1981 links
Untersuchung am 17.3.1980: Belastungsabhängige Schmerzen in beiden Hüftgelenken, leichtes Schonhinken, endgradiger Schmerz, Beweglichkeit beidseits frei
Therapie: zuerst Stockstützen, später wegen zunehmender Schmerzen Totalendoprothese rechts (5/81) und links (9/83)
Jetziger klinischer Verlauf: läuft ohne Beschwerden.

5.) K.M. Transplantation am 10.9.1978
starke Abstoßungsreaktionen mit 12,25 g Methylprednisolon in 6 Serien
Szintigramm am 5.4.1979: aseptische Knochennekrose links, am 12.8.1979 rechts
Röntgenbild am 20.9.1979: Hüftkopfnekrose rechts diagnostiziert
Untersuchung am 10.4.1979: seit 10 Wochen Einlaufschmerzen an der linken Hüfte, vor allem bei Belastung, Beweglichkeit im linken Hüftgelenk eingeschränkt, Trochanterklopf-, Stauchungs- und Schüttelschmerz
Therapie: Stockstützen und Entlastungsapparat
Jetziger klinischer Verlauf: läuft mühsam mit Fehlstellung (Hyperlordose).

6.) E.M. Transplantation am 3.11.1980
mittlere Abstoßungsreaktion mit 8,0 g Methylprednisolon in 5 Serien
Szintigramm am 15.5.1981: aseptische Knochen-

nekrose rechts
Röntgenbild und Untersuchungsbefund ist nicht feststellbar. Nach mündlicher Mitteilung der Patientin hat sie jetzt keine subjektiven Beschwerden.

7.) H.S. Transplantation am 20.10.1979
starke Abstoßungsreaktionen mit 13,0 g Methylprednisolon in 4 Serien
Szintigramm am 15.5.1980: aseptische Knochennekrose rechts
Röntgenbild am 17.3.1980: Hüftknochennekrose rechts diagnostiziert
Untersuchung am 17.3.1980: Schmerzen im rechten Kniegelenk bei Belastung, kein Leisten- und Trochanterschmerz, geringgradige Bewegungseinschränkung rechts
Therapie: Stockstützen
Jetziger klinischer Verlauf: keine Progredienz der Beschwerden.

8.) H.Sm. 1.Transplantation am 11.7.1978
Explantation wegen irreversibler Abstoßungsreaktionen nach einer Therapie mit 11 g Methylprednisolon in 3 Serien 12/1978, Dialyse seit 1/1979.

2.Transplantation am 30.6.1979
mittlere Abstoßungsreaktionen mit 8,75 g Methylprednisolon in 4 Serien. Wiederdialyse seit 12/1979
Szintigramm am 15.12.1981: aseptische Knochennekrose links
Röntgenbild am 5.12.1981: aseptische Knochennekrose links diagnostiziert
Untersuchung am 5.12.1981: starke Beschwerden an der linken Hüfte seit 8 Wochen, endgradige

Bewegungseinschränkung links, Leisten- und Trochanterschmerz
Therapie: entlastender Apparat
Jetziger klinischer Verlauf: Coxarthrose, starke Beschwerden beim Gehen.

9.) H.W. Transplantation am 3.4.1981
geringe Abstoßungsreaktionen mit 1,5 g Methylprednisolon in 3 Serien
Szintigramm am 2.11.1981: aseptische Knochennekrose links
Röntgenbild am 20.11.1981: Hüftknochennekrose links diagnostiziert
Untersuchung am 20.11.1981: seit vier Wochen zunehmende Schmerzen im Bereich der linken Hüfte mit Ausstrahlung ins Kniegelenk, nächtliche Ruheschmerzen, linksseitiges Schonhinken, Leistendruck- und Trochanterschmerz, linksseitige Bewegungseinschränkung im Hüftgelenk
Therapie: zuerst Entlastungsorthese links, später wegen bestehender Schmerzen beim Gehen und Sitzen Totalendoprothese links 1/1983
Jetziger klinischer Verlauf: Patientin kann gut gehen.

D. Grundkrankheiten

Tabelle 4

Vergleich der jeweiligen Grundkrankheiten beider Gruppen

Krankheiten	Normalgruppe (n=58)		Nekrosegruppe (n=9)	
Glomerulonephritis	34	58,7%	6	67%
Pyelonephritis	12	20,7%	1	11%
Interstitielle Nephritis	--	0%	1	11%
Nierenaplasie,-hypoplasie	1	1,7%	11	11%
Familiäre Nephritis	1	1,7%	-	0%
Nephrosklerose bei Diabetes	4	7,0%	-	0%
Zystennieren	1	1,7%	-	0%
Urotuberkulose	1	1,7%	-	0%
Phenacetin-Niere	1	1,7%	-	0%
Schockniere nach Unfall	1	1,7%	-	0%
Alport-Syndrom	1	1,7%	-	0%
Steinniere	1	1,7%	-	0%

Bei der Gegenüberstellung beider Gruppen in den Grundkrankheiten zeigt sich kein auffallender Unterschied.

E. Therapiedosis von Corticosteroiden nach der Nierentransplantation bei Normal- und Nekrosegruppen

Als Grunddosis der immunsuppressiven Therapie wurde den transplantierten Patienten postoperativ Methylprednisolon mit einer Initialdosis von 1000 mg intraoperativ und 6 Stunden postoperativ verabreicht; ab dem 1. Tag postoperativ 50 mg oral in abfallender Dosierung bis 30 mg nach 4 Wochen und bis 10 mg nach 6 Monaten; ab dem 12. Monat dann 7,5 mg.

Beim Auftreten von Abstoßungsreaktionen wurde Methylprednisolon zusätzlich in einer Dosierung von 250 - 1000 mg pro Tag als Bolus über einen Zeitraum von 3 - 5 Tagen intravenös gegeben; die orale Dosierung wurde dabei nicht verändert.

Dabei war meistens eine Behandlung in mehreren Serien notwendig bis zu einer Höchstdosis von 14,0 g Methylprednisolon.

1. Gesamtmenge an verabreichten Corticosteroiden

Tabelle 5

Durchschnittliche Prednisolondosis der Nekrosegruppe im Zeitraum von 0 - 36 Monaten als Gesamtdosis, als Tagesdosis und als Tagesdosis pro kg / Körpergewicht (n=9)

Zeit (Monate)	Gesamtdosis (mg)	Tagesdosis (mg)	Tagesdosis (mg/kg KG)
0-3	11868	131,7	1,99
3-6	1958	21,8	0,32
6-12	3312	18,8	0,28
12-18	2491	13,8	0,185
18-24	2231	12,4	0,18
24-30	1741	9,7	0,15
30-36	1339	7,1	0,11

Tabelle 6

Durchschnittliche Prednisolondosis bei der Normalgruppe im Zeitraum von 0 - 36 Monaten als Gesamtdosis, als Tagesdosis und als Tagesdosis pro kg/Körpergewicht (n=56)

Zeit (Monate)	Gesamtdosis (mg)	Tagesdosis (mg)	Tagesdosis (mg/kg KG)
0-3	7292	81,0	1,28
3-6	2029	22,6	0,32
6-12	2295	13,5	0,20
12-18	1889	10,5	0,16
18-14	1734	9,6	0,14
24-30	1662	9,2	0,13
30-36	1471	8,2	0,12

Aus dem Vergleich der Prednisolondosen von Normal- und Nekrosegruppen in Tabelle 5 und 6 ist klar ersichtlich, daß die Nekrosegruppe innerhalb der ersten drei Monate eine wesentlich höhere Dosis erhielt als die Normalgruppe:

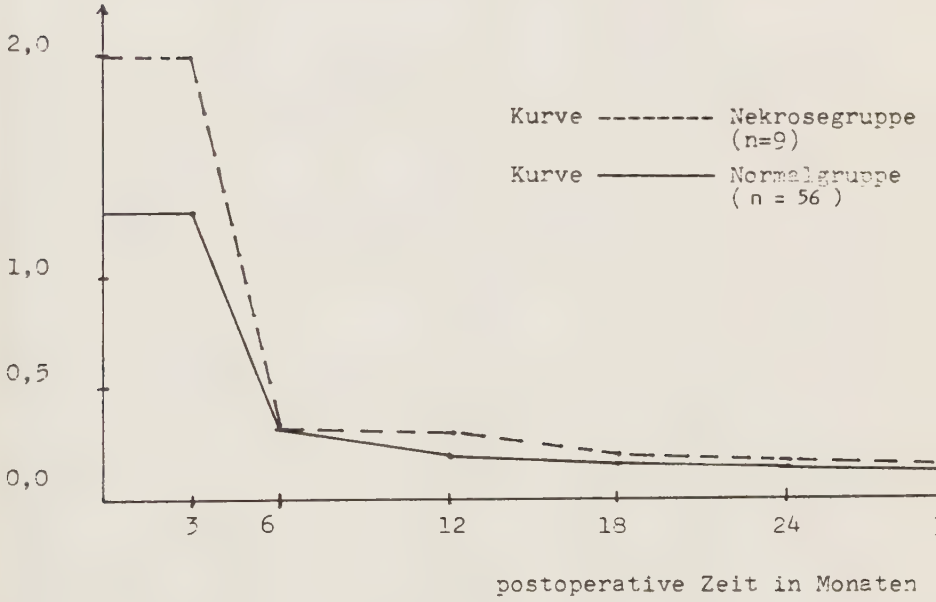
Gesamtdosis 11868 mg zu 7292 mg;
Tagesdosis 131,7 mg zu 81,0 mg;
Tagesdosis pro kg Körpergewicht 1,99 mg zu 1,28 mg.

Bei der Tagesdosis pro Körpergewicht ist die Dosis um 36% höher als die Dosis der Normalgruppe.

Außer in der Zeit vom 3. - 6. Monat, während der die Dosen an Prednisolon ungefähr vergleichbar waren, erhielt die Nekrosegruppe auch in den späteren Monaten eine etwas höhere Dosis, wenngleich die Unterschiede dann nur noch geringfügig waren.

Abbildung 1

In der Abbildung werden die Dosen von Prednisolon für einen Tag in mg/kg Körpergewicht in den postoperativen Monaten dargestellt (Nekrosegruppe und Normalgruppe).



Vergleich der Prednisolondosis der Normalgruppe mit den Einzelpatienten der Nekrosegruppe

Für eine detaillierte Betrachtung der Dosen von Prednisolon wurden in Tabelle 7 neben den Durchschnittswerten der Nor-

mal- und der Nekrosegruppe auch die Dosen der Einzelpatienten angegeben.

Tabelle 7

Prednisolondosis pro Tag und kg Körpergewicht der Normal- und der Nekrosegruppe und von Einzelpatienten der Nekrosegruppe von 0 - 30 Monaten (mg Prednisolon pro kg/KG)

Gruppe (Patient)	0-3	3-6	6-12	12-18 (Monate)	18-24	24-30
Normalgr. (n=56)	1,28	0,32	0,20	0,16	0,14	0,13
Streu-	0,42-	0,15-	0,11-	0,08-	0,08-	0,10-
breite	3,86	0,83	0,39	0,39	0,37	0,20
Nekrose-gruppe (n=9)	1,99	0,32	0,28	0,185	0,18	0,15
Streu-	1,08-	0,26-	0,15-	0,11-	0,11-	0,09-
breite	3,30	0,48	0,53	0,39	0,36	0,30
Einzel-patien-ten						
H.G.	1,60	0,33	0,21	0,39	0,11	0,09
H.H.	2,65	0,31	0,29	0,14	0,14	0,12
A.I.	----	0,32	0,15	0,11	----	0,12
E.K.	1,62	0,33	0,16	0,12	0,11	0,10
K.M.	3,30	0,48	0,53	0,16	0,36	0,30
E.M.	1,78	0,29	0,17	----	----	----
H.S.	2,51	0,26	0,42	0,19	----	----
H.Sm.	1,33	----	----	----	----	----
H.W.	1,08	0,26	----	----	----	----

(Der Patient H.Sm. erhielt die Prednisolon-Therapie nur über drei Monate).

Tabelle 7 a

Normalgruppe: Gesamtdosis von Prednisolon in den Monaten 0 - 3 und Gewicht

Lfd.Nr.	Name	Gesamtdosis (mg)	Gewicht (kg)
1	W.A.	114,4	58,0
2	G.B.	69,0	74,2
3	E.B.	70,78	71,3
4	M.B.	92,55	59,0
5	K.B.	1o4,83	67,0
6	L.D.	44,89	39,0
7	M.D.	45,2o	80,0
8	H.E.	53,22	63,0
9	H.E.	80,7	56,0
1o	H.F.	74,7	77,5
11	H.F.	1o5,9	57,5
12	H.G.	81,94	85,0
13	M.G.	131,16	67,0
14	S.H.	47,4	59,0
15	G.I.	79,6	64,5
16	H.J.	68,8	57,0
17	M.J.	65,67	66,5
18	G.K.	84,0	52,0
19	H.K.	135,0	69,0
2o	H.K.	8o,83	73,5
21	E.K.	62,5	55,0
22	W.K.	64,75	72,0
23	G.K.	99,27	42,5
24	H.K.	118,33	69,5
25	K.L.	92,28	91,0
26	C.L.	37,8	59,0
27	J.M.	5o,9	58,0
28	M.M.	6o,7	67,0
29	S.M.	187,0	48,5
3o	H.M.	45,o6	39,5
31	T.M.	75,0	57,5
32	L.N.	86,67	76,5
33	A.N.	91,16	68,0
34	S.O.	95,7	58,0
35	W.O.	84,44	59,0
36	K.P.	151,33	86,0
37	A.P.	61,4	71,5
38	E.P.	69,4	57,0
39	H.R.	44,33	91,0
4o	G.R.	118,2	68,0
41	W.R.	1o1,0	86,0

Lfd.Nr.	Name	Gesamtdosis (mg)	Gewicht (kg)
42	N.N.	101,0	55,0
43	R.R.	58,05	72,0
44	R.R.	59,1	67,5
45	F.R.	122,9	74,0
46	R.R.	99,02	66,0
47	A.S.	23,69	53,0
48	W.S.	69,0	51,0
49	F.S.	86,6	60,0
50	P.S.	58,82	58,5
51	L.T.	35,4	46,0
52	M.T.	78,16	63,0
53	R.U.	51,90	52,0
54	G.V.	55,0	63,0
55	S.W.	158,0	53,0
56	G.W.	38,94	50,0

Die Spannweite der Prednisolon-Therapie umfaßt in den ersten drei Monaten in beiden Gruppen einen sehr großen Bereich:

In der Normalgruppe von 0,42 mg - 3,86 mg,
in der Nekrosegruppe von 1,08 mg - 3,30 mg.

Man ersieht hieraus, daß die geringste Dosis in der Nekrosegruppe schon wesentlich höher ist als die geringste Dosis in der Normalgruppe.

Im Zeitraum von 0 - 3 Monaten liegen von der Nekrosegruppe 7 Patienten über dem Durchschnitt der Normalgruppe, der bei 1,28 mg liegt; die Patientin H.W. erhielt mit 1,08 mg etwas unter der Durchschnittsdosis; von der Patientin A.I. fehlen in diesem Zeitraum Angaben über die Therapiedosis.

Vom dritten Monat an liegen die Patienten der Normal- und Nekrosegruppe mit ihrer Prednisolondosis in einem ähnlichen Bereich.

Ein Vergleich der Normal- mit der Nekrosegruppe mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon-Tests ergibt bezüglich der Dosis: Dosis $p < 1\ \%$ (signifikant).

2. Vergleich der Therapie der Abstoßungsreaktionen

Trotz der allgemeinen immunsuppressiven Therapie erleidet die Mehrzahl der Patienten eine oder mehrere Abstoßungsreaktionen, die durch eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie zum Teil beherrscht werden können. Dabei wird Prednisolon in einer Dosis von 0,25 - 1,00 g pro Tag in einer Folge von 3 - 5 Tagen als Bolus intravenös appliziert, meistens in mehreren Serien. Im folgenden werden die durchschnittlichen Mengen an Prednisolon sowohl für die beiden Gruppen als auch für Einzelpatienten dargestellt.

Tabelle 8

Intravenöse Prednisolondosis als Abstoßungstherapie für beide Gruppen als Gesamtmenge und als Dosis während der ersten drei Monate nach der Operation (g Prednisolon)

Gruppe	Gesamtdosis	Dosis von 0-3 Monaten (g)	Streubreite (g)
Nekrosegr. (n=9)	8,55 ($\bar{x}$ = 8,55 s = 4,03 m = 8,00)	7,55	1,5-13
Normalgr. (n=56)	4,19 ($\bar{x}$ = 4,19 s = 3,16 m = 3,5)	3,66	0-14

Hier zeigt sich die höhere Dosis an Prednisolon in der Nekrosegruppe besonders deutlich, die mit 8,55 g mehr als die doppelte Menge der Normalgruppe mit 4,19 g erhielt.

Tabelle 9

Intravenöse Prednisolondosis als Abstoßungstherapie bei den Einzelpatienten beider Gruppen als intravenöse Gesamtmenge und Anzahl der Therapieserien (g Prednisolon)

Gruppe (Einzelpatient)	Intravenöse Gesamtdosis (g)	Gewicht (kg)	Anzahl der Therapieserien
Nekrosegr.(Mittelwert)	8,55	64,3	4,7
1 H.G.	5,32	75,0	3
2 H.H.	13,0	79,5	5
3 A.I.	5,75	77,9	3

Gruppe	Einzelpatient	Intravenöse Gesamtdosis (g)	Gewicht (kg)	Anzahl der Therapieserien
4	E.K.	7,0	74,7	2
5	K.M.	12,25	39,0	6
6	E.M.	8,0	71,0	5
7	H.S.	13,0	71,5	4
8	H.Sm. (1.Trans-plant.)	11,0	84,0	
	(2.Trans-plant.)	8,75		4
9	H.S.	1,5	48,5	3
	Normalgr. (Mittelwert)	4,19	63,6	2,4
1	W.A.	7,0	58,0	5
2	G.B.	2,0	74,2	2
3	E.B.	3,0	71,3	1
4	M.B.	3,0	59,0	1
5	K.B.	6,0	67,0	3
6	L.D.	1,0	39,0	1
7	M.D.	3,0	80,0	2
8	H.E.	1,5	63,0	3
9	H.E.	3,0	56,0	1
1o	H.F.	6,5	77,5	4
11	H.F.	3,0	57,5	3
12	H.G.	6,0	85,0	3
13	M.G.	6,0	67,0	2
14	S.H.	2,25	59,0	2
15	G.I.	3,5	64,5	3
16	H.J.	0,1	57,0	1
17	M.J.	3,0	66,5	3
18	G.K.	4,0	52,0	3
19	H.K.	8,25	69,0	3
2o	H.K.	5,0	73,5	2
21	E.K.	1,75	55,0	1
22	W.K.	3,0	72,0	3
23	G.K.	4,0	42,5	2
24	H.K.	8,0	69,5	3
25	K.L.	6,75	91,0	3
26	C.L.	1,0	59,0	1
27	J.M.	2,25	58,0	2
28	M.M.	4,0	67,0	2
29	S.M.	12,5	48,5	5
3o	H.M.	3,5	39,5	3
31	T.M.	4,25	57,5	3
32	L.N.	5,0	76,5	3
33	A.N.	4,0	68,0	3

Gruppe	Einzelpatient	Intravenöse Gesamtdosis (g)	Gewicht (kg)	Anzahl der Therapieserien
34	S.O.	6,25	58,0	5
35	W.O.	5,0	59,0	5
36	K.P.	13,35	86,0	6
37	A.P.	2,25	71,5	1
38	E.P.	4,0	57,0	3
39	H.R.	1,75	91,0	2
4o	G.R.	7,5	68,0	2
41	W.R.	6,0	86,0	2
42	N.N.	0,0	55,0	0
43	R.R.	1,5	72,0	2
44	R.R.	3,5	67,5	3
45	F.R.	14,0	74,0	7
46	R.R.	5,5	66,0	4
47	A.S.	0,0	53,0	0
48	W.S.	2,4	51,0	2
49	F.S.	5,0	60,0	2
5o	P.S.	2,3	58,5	2
51	L.T.	0,0	46,0	0
52	M.T.	3,25	63,0	3
53	R.U.	0,75	52,0	1
54	G.V.	1,25	63,0	1
55	S.W.	1o,25	53,0	2
56	G.W.	1,5	50,0	1

Von den insgesamt 58 Patienten der Normalgruppe konnten nur die Werte von 56 Patienten ermittelt werden; bei den verbleibenden 2 Patienten waren keine Angaben über die postoperative Prednisolondosis und das Gewicht vorhanden.

Bei der Betrachtung von Tabelle 9 erkennt man, daß von den 9 Patienten der Nekrosegruppe 8 eine höhere Dosis an Prednisolon als Abstoßungstherapie erhielten als der Durchschnitt der Normalgruppe, der bei 4,19 g lag.

Die einzige Ausnahme war die Patientin H.W., die nur 1,5 g Prednisolon erhielt. In der Nekrosegruppe erhielten 4 Patienten eine hohe Dosis von mehr als 10 g, in der Normalgruppe von 58 Patienten ebenfalls 4.

Während in der Nekrosegruppe nur die genannte Patientin H.W. eine Menge von 1,5 g erhielt, waren es in der Normalgruppe 11 Patienten, die 1,5 g oder weniger erhielten, 3 erhielten sogar keine (0 g) Abstoßungsbehandlung.

Die Anzahl der Therapieserien war in der Nekrosegruppe mit 4,7 fast doppelt so hoch wie in der Normalgruppe mit 2,4.

F. Präoperative Laborparameter

Für die Ermittlung der präoperativen Nierenfunktion der Patienten beider Gruppen wurden, soweit es möglich war, die Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff dargestellt; zur Ermittlung einer renalen Osteopathie wurden die Werte von Kalzium und Phosphat angegeben.

1. Kreatinin und Harnstoff

Tabelle 1o

Präoperative Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff
(mg/1oo ml)

Gruppe	Kreatinin	Harnstoff
Nekrosegr.	8,9 (n=7)	83,4 (n=6)
Streubreite	4,4 - 13,2	52 - 1o5
Normalgr.	11,5 (n=48)	12o,2 (n=38)
Streubreite	4,6 - 19,5	25 - 233

Die präoperativen Werte für Kreatinin und Harnstoff sind in der Normalgruppe deutlich höher als in der Nekrosegruppe, was darauf hindeutet, daß die Patienten in der Normalgruppe sogar eine noch schlechtere präoperative Nierenfunktion hatten als die Patienten in der Nekrosegruppe.

2. Kalzium und Phosphat

Tabelle 11

Präoperative Serumwerte von Kalzium und Phosphat
(Phosphat mg/loo ml, Kalzium mval/loo ml)

Gruppe	Kalzium	Phosphat
Nekrosegr.	4,5 (n=4)	4,7 (n=4)
Streubreite	4,2 - 4,8	2,9 - 6,8
Normalgr.	4,3 (n=27)	5,7 (n=23)
Streubreite	2,0 - 6,8	2,6 - 8,5

Die Werte von Kalzium sind in beiden Gruppen etwa gleich und liegen im Normalbereich; beim Phosphat liegt die Normalgruppe höher als die Nekrosegruppe und ist damit mit einem Wert von 5,7 über dem Normalbereich, der mit 2,4 - 4,8 angegeben wird (2).

G. Präoperative Röntgenbefunde

Bei den Patienten der Normalgruppe fanden sich in 7 Fällen röntgenologisch gesicherte Zeichen einer renalen Osteopathie, also in 12,1%; diese 7 Patienten wurden im Durchschnitt 59,1 Monate dialysiert, also weit länger als die gesamte Gruppe, die 38,9 Monate dialysiert wurde.

In der Gruppe mit Knochennekrosen wurde bei einer Patientin, K.M.,röntgenologische Zeichen der renalen Osteopathie festgestellt.

H. Postoperative Nierenfunktion

1. Kreatinin

Tabelle 12

Kreatininwerte (mg/loo ml) im Serum von beiden Gruppen nach 3 - 3o Monaten

Gruppe	3	6	12	18	24	3o
			(Monate)			
Nekrosegr.	1,50	1,40	1,60	2,0	3,20	2,60
	n=9	n=8	n=8	n=6	n=6	n=5
Streubreite	1,0-3,0	1,1-1,9	1,3-3,9	1,2-5,5	1,4-3,9	1,2-1,9
Nekrosegr. ohne Werte über 6,0	1,50	1,40	1,60	2,0	2,10	1,70
	n=8	n=8	n=8	n=6	n=5	n=4
Normalgr.	1,62	1,66	1,94	1,48	1,41	1,44
	n=58	n=54	n=38	n=3o	n=21	n=11
Streubreite	o,6-4,2	o,6-9,0	o,8-7,1	o,6-2,2	o,9-2,8	1,o-2,4

Beim Vergleich der beiden Gruppen bemerkt man, daß in den Monaten 3-12 die Nekrosegruppe sogar die etwas besseren Kreatininwerte und damit die bessere Nierenfunktion besitzt. Ab dem Monat 18 verschlechtert sich die Nierenfunktion der Nekrosegruppe stark gegenüber der Normalgruppe, die bis zu Monat 3o relativ konstant bleibt.

Die starke Verschlechterung der Kreatininwerte der Nekrosegruppe ist vor allem dadurch bedingt, daß zwei Patienten zunehmend in die Niereninsuffizienz gerieten, wodurch sich bei der geringen Anzahl der Patienten der Durchschnittswert der Nekrosegruppe erhöhte.

Tabelle 13

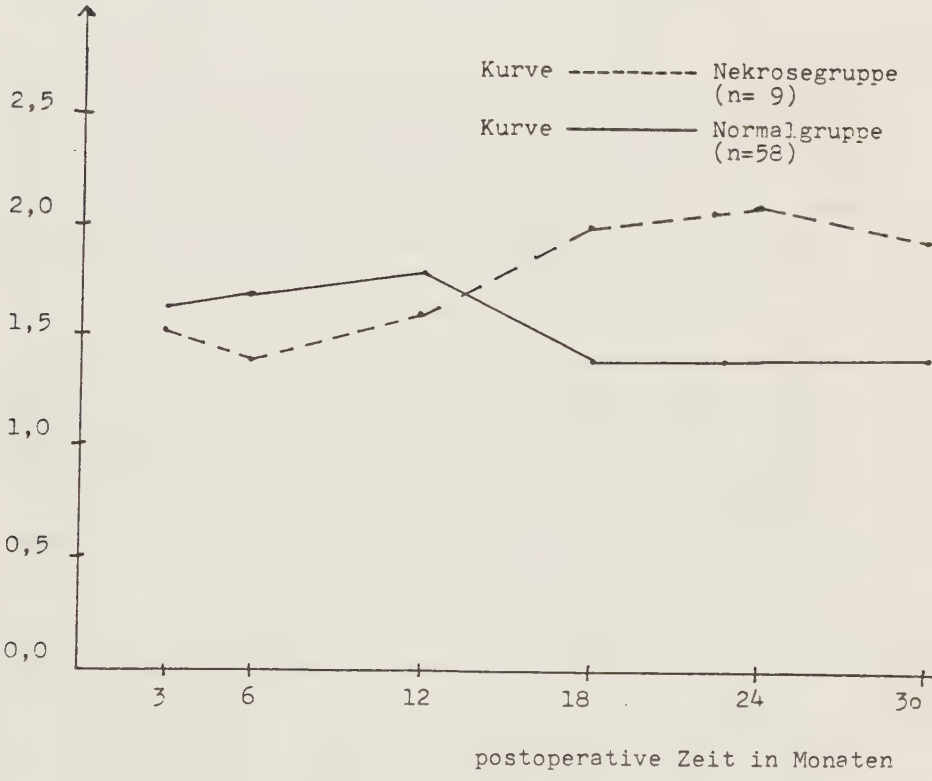
Kreatininwerte (mg/100 ml) für die Normalgruppe (Durchschnittswerte) und die Einzelpatienten der Nekrosegruppe nach 3 - 30 Monaten

Gruppe	3	6	12	18	24	30
			(Monate)			
Normalgr.	1,62 n=49	1,69 n=49	1,79 n=35	1,45 n=28	1,41 n=21	1,44 n=11
H.G.	1,6	1,3	1,3	1,7	1,7	1,6
H.H.	1,6	1,9	1,7	2,0	1,9	1,9
A.I.	1,3	1,3	1,4	2,1	3,9	8,2
E.K.	1,4	1,6	1,3	1,2	1,4	1,2
K.M.	1,1	1,1	1,5	1,3	1,7	1,9
E.M.	1,0	1,2	1,5	-	-	-
H.S.	3,0	1,5	3,9	5,5	8,8	-
H.Sm.	2,2	-	-	-	-	-
H.W.	1,2	1,1	1,1	-	-	-

Beim Vergleich der Normalgruppe mit den Einzelpatienten der Nekrosegruppe erkennt man, daß in den Monaten 3 - 12 von den 9 Patienten 7 in etwa im Bereich der Normalgruppe sind, während 2, die Patienten H.S. und H.Sm., darüber liegen. Ab dem 18. Monat liegen die Werte der meisten Nekrosepatienten über dem Durchschnitt der Normalgruppe.

Abbildung 2

Graphische Darstellung der Kreatininwerte (mg)loo ml) im Serum beider Gruppen nach 3-3o Monaten (Werte über 6 mg/ loo ml werden nicht berücksichtigt (vgl. Ausführungen zu Tabelle 12)



In der folgenden Tabelle wird die Kreatinin-Clearance von Normal- und Nekrosegruppe von 3 - 3o Monaten angegeben.

Tabelle 14

Kreatinin -Clearance (ml/min) beider Gruppen nach 3 - 3o Monaten

Gruppe	3	6	12	18	24	3o
		(Monate postoperativ)				
Normalgr.	64,8	73,6	68,5	71,6	78,8	83,7
	n=51	n=49	n=33	n=28	n=26	n=13
Streubreite	22-152	27-238	11-188	28-135	28-252	36-141
Nekrosegr.	61,9	60,5	75,8	71,8	54,8	46,2
	n=7	n=8	n=8	n=6	n=5	n=5
Streubreite	43-125	19-98	34-121	19-15o	22-84	11-81

Die Kreatinin-Clearance der Normalgruppe verbessert sich bis zum 3o.Monat zusehends; die Kreatinin-Clearance der Nekrosegruppe verbessert sich bis zum 12. Monat, wird dann aber wieder schlechter, um dann ab dem 3o. Monat unter den Werten vom 3. Monat zu liegen.

2. Harnstoff

In der folgenden Tabelle werden die Harnstoffwerte von Normal- und Nekrosegruppe in der Zeit von 3 - 3o Monaten aufgeführt.

Tabelle 15

Harnstoffwerte (mg/1oo ml) im Serum beider Gruppen nach 3 - 3o Monaten

Gruppe	3	6	12	18	24	3o
			(Monate postoperativ)			
Normalgr.	26,9 n=57	24,7 n=53	26,6 n=38	21,0 n=28	21,8 n=21	19,6 n=11
Streubreite	11-58	12-67	11-78	1o-5o	1o-39	14-36
Nekrosegr.	26,9 n=8	22,0 n=8	20,2 n=8	29,3 n=6	40,0 n=6	28,0 n=5
Streubreite	16-39	18-34	11-37	11-68	16,87	19-52

Die Harnstoffwerte der Nekrosegruppe sind bis zum 12. Monat etwas besser als die Werte der Normalgruppe; ab dem 18. Monat verschlechtern sich dann die Harnstoffwerte der Nekrosegruppe, während sich die Normalgruppe noch etwas verbessert.

I. Kalzium und Phosphat

In den beiden folgenden Tabellen werden bei beiden Gruppen die Serumwerte für Kalzium und Phosphat dargestellt.

Tabelle 16

Kalziumwerte (mval/loo ml) im Serum beider Gruppen nach 3 - 3o Monaten

Gruppe	3	6	12	18	24	3o
			(Monate)			
Normalgr.	3,75 n=48	4,94 n=48	4,76 n=34	4,83 n=27	4,81 n=20	4,70 n=12
Streubreite	3,9-5,6	4,0-5,7	4,0-5,8	4,5-5,3	4,3-5,6	4,1-5,2
Nekrosegr.	4,68 n=9	4,75 n=8	4,86 n=8	4,87 n=8	4,60 n=5	4,62 n=5
Streubreite	4,2-5,1	4,5-5,1	4,2-5,3	4,0-5,4	4,2-5,1	4,1-5,2

Gesamtdurchschnitt über die Zeit von 3 - 3o Monaten:

Normalgruppe 4,8o
Nekrosegruppe 4,73

Für die Kalziumwerte gibt es also in beiden Gruppen keine auffallenden Unterschiede, weder für die einzelnen Monate, noch im Durchschnitt der Monate; die gefundenen Werte liegen ohne Ausnahme im Normalbereich.

Tabelle 17

Phosphatwerte (mg/loo ml) im Serum beider Gruppen nach 3 - 3o Monaten

Gruppe	3	6	12	18	24	3o
			(Monate)			
Normalgr.	2,63	2,83	3,17	2,92	2,76	2,63
	n=48	n=48	n=34	n=27	n=20	n=12
Streubreite	1,3-5,0	1,7-4,4	1,6-7,6	1,6-5,3	1,4-4,3	1,5-3,3
Nekrosegr.	2,69	2,71	2,91	3,35	3,26	3,60
	n=8	n=8	n=8	n=6	n=5	n=5
Streubreite	1,7-3,6	1,9-3,5	2,0-3,9	2,7-4,5	2,5-4,9	2,6-5,1

Phosphatdurchschnittswerte in der gesamten Zeit von 3 - 3o Monaten:

Normalgruppe 2,82 mg/loo ml
Nekrosegruppe 3,09 mg/loo ml

Bei der Nekrosegruppe befindet sich das Serumphosphat bis Monat 12 im Bereich der Normalgruppe, steigt dann aber auf 3,6o bei Monat 30 an.

J. Parathormon

Nach der Transplantation wurde bei den Patienten beider Gruppen der Parathormonspiegel im Serum mit Hilfe des Radio-Immuno-Essays (RIA) bestimmt.

Da das Untersuchungslabor im Untersuchungszeitraum drei verschiedene Normalbereiche von Parathormon im Serum angab, erschien es hier nicht als sinnvoll, die Werte für das Parathormon anzugeben, sondern als aufschlußreicher, den Faktor zu ermitteln, der die durchschnittlichen Parathormonwerte der beiden Gruppen zum Normalbereich in Beziehung setzt.

Tabelle 18

Verhältnis zum Normalbereich von Parathormon von Normal- und Nekrosegruppe

Verhältnis größer 1: erhöhte Parathormonwerte
Verhältnis kleiner 1: Parathormonwerte im Normalbereich

Gruppe	Verhältnis zum Normalbereich von Parathormon
Normalgruppe n=52	1,92
Streubreite	0,42-7,94
Nekrosegruppe n=8	1,34
Streubreite	0,62-2,30

Bei Betrachtung der Tabelle 18 ersieht man, daß in der Normalgruppe der Parathormonspiegel durchschnittlich um den Faktor 1,92 über dem Grenzwert des Normalbereiches ist, während dieser Faktor bei der Nekrosegruppe nur um 1,34 höher liegt.

Die Streubreite ist bei der Normalgruppe groß und umfaßt den Bereich von 0,42 - 7,94, was einer sehr starken Erhöhung des Parathormonspiegels entspricht.

Bei der Nekrosegruppe reicht der Faktor von 0,62 - 2,30. Die teilweise sehr starken Erhöhungen des PTH-Spiegels bei der Normalgruppe bis zum Faktor 7,94 erklären sich aus dem Auftreten eines tertiären Hyperparathyreoidismus, der bei 5 Patienten vorkam.

Bei der Nekrosegruppe gab es keinen Patienten mit einem tertiären HPT.

Tabelle 19

Angabe von Patienten aus Normal- und Nekrosegruppe, die einen durchschnittlich erhöhten Parathormonspiegel hatten, also einen Faktor größer als 1

Gruppe	Anzahl der Patienten
Normalgruppe	35
in %	67,3 %
(n=52)	
Nekrosegruppe	6
in %	75 %
(n=8)	

Bei der Normalgruppe liegen von 52 Patienten 35 über dem Normalbereich von Parathormon, also 67,3 %,
bei der Nekrosegruppe liegen von 8 Patienten, von denen Parathormonwerte vorlagen, 6 über dem Normalbereich, also 75 %.

Von einem Patienten der Nekrosegruppe, H.Sm., ließen sich keine postoperativen verwertbaren Parathormonwerte ermitteln, da der Patient zum Zeitpunkt der Messung bereits wieder im Stadium der terminalen chronischen Niereninsuffizienz und damit der Dialyse war.

Insgesamt dürfte der etwas höhere Anteil von Patienten aus der Nekrosegruppe mit einem durchschnittlichen Parathormonwert, der über dem Normalbereich liegt, damit zu erklären sein, daß in dieser Gruppe zwei Patienten nach der Transplantation in die Niereninsuffizienz gerieten.

K. Untersuchung der HLA-Kompatibilität

Da es in der Nekrosegruppe notwendig war, den Patienten zur Unterdrückung der Immunabwehr höhere Corticoid-Dosen zu verabreichen, stellt sich die Frage nach der immunologischen Übereinstimmung der Transplantate in beiden Gruppen.

Die an der Transplantatabstoßung beteiligten Antigene werden beim Menschen HLA-Antigene genannt. Für die Leichennierentransplantation ist der Grad der HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger von Bedeutung, da hier bei einer Übereinstimmung der HLA-Antigene eine bessere Transplantatüberlebensrate zu erzielen ist als bei einem "HLA-Mismatch".

So beträgt die Transplantatüberlebensrate bei völliger Übereinstimmung der HLA-A-, B- und -DR-Antigene fast 90 % nach 1 Jahr gegenüber 50 % bei komplettem Unterschied allein der HLA-DR-Antigene; letztere sind für die Prognose der Transplantatfunktion besonders wichtig und werden in letzter Zeit bei der Auswahl der Spender-Empfänger-Paare vermehrt herangezogen (11).

Es lag daher nahe, bei den beiden Gruppen die jeweilige Übereinstimmung im "HLA"-System zu untersuchen und den Anteil von "HLA-Mismatch" zu klären.

Tabelle 20

Anteile von HLA-Identität und von "HLA-Mismatch" im HLA-A-System und im HLA-B-System bei Normal- und Nekrosegruppe; zur Zählung kommen beide Genloci

Gruppe	HLA-A		HLA-B	
	ident.	Mismatch	ident.	Mismatch
Normalgr.	54	52	81	34
in %	51 %	49 %	70,4 %	29,6 %
(n=56)				
Nekrosegr.	9	7	12	6
in %	56,3 %	43,7 %	66,7 %	33,2 %

Da nicht für alle Patienten beide Genloci von Spender und Empfänger ermittelt wurden, stimmt die Anzahl der Genloci, geteilt durch 2, nicht immer mit der Anzahl der Patienten überein.

Im HLA-A-System ist eine geringfügige bessere Identität bei der Nekrosegruppe im Vergleich zur Normalgruppe festzustellen, da dort 56,3 % identisch sind zu 51 % bei der Normalgruppe.

Im HLA-B-System zeigt sich eine geringfügige bessere Identität bei der Normalgruppe im Vergleich zur Nekrosegruppe; so beträgt die HLA-B-Identität für die Normalgruppe 70,4 % zu 66,7 % für die Nekrosegruppe.

Tabelle 21

Anteile von HLA-Identität und von "HLA-Mismatch" im HLA-DR-System bei Normal- und Nekrosegruppe;
zur Zählung kommen beide Genloci

Gruppe	HLA-DR	
	identisch	mismatch
Normalgruppe in % (n=58)	61 64,2 %	34 35,8 %
Nekrosegruppe (n=9)	7 50 %	7 50 %

Auch hier konnten nicht bei allen Patienten die Eigenschaften auf beiden Genloci ermittelt werden.

Im HLA-DR-System zeigt sich eine etwas bessere Identität bei der Normalgruppe mit 64,2 % zu 50 % bei der Nekrosegruppe.

Bei der Zusammenfassung von HLA-A-, HLA-B und HLA-DR-System ersieht man, daß die Normalgruppe insgesamt eine etwas bessere Identität als die Nekrosegruppe aufweist.

V. Diskussion

A. Auftreten von aseptischen Knochennekrosen in der Literatur und Vergleich mit dem eigenen Krankengut

In einer Übersicht über das Auftreten von aseptischen Knochennekrosen findet man folgende Angaben über die Häufigkeit, das zeitliche Auftreten und die Frage, ob die Nekrose einseitig oder zweiseitig auftritt: (1)

Tabelle 22

Aseptische Hüftkopfnekrosen nach Inzidenz, zeitlichem Auftreten und Ein- oder Zweiseitigkeit bei Nierentransplantierten

Autor	Inzidenz	in %	Zeit (Monate)	Einseitig	Zweiseitig
Veloayos et al.	2/51	3,9	5-7	1	1
Bravel et al.	5/60	8,3	3,5-7,5	0	4
Cruess et al.	10/27	37,0	2,5-10	5	4
Hall	6/120	5,0	3-28	2	2
Eremin	6/34	17,6	2-12	2	4
Briggs	11/130	8,5	3,5-26	5	3

Bei dieser Übersicht wird sehr deutlich, daß die Häufigkeit von aseptischen Knochennekrosen bei den verschiedenen Autoren sehr stark variiert: so haben Veloayos et al. in ihrem Patientengut nur 3,9 %, Cruess et al. aber 37,0 % aseptische Knochennekrosen.

Dies zeigt, daß die Häufigkeit des Auftretens von aseptischen Knochennekrosen fast um den Faktor 10 unterschiedlich sein kann.

Bei Zusammenfassung aller Patienten der verschiedenen Autoren ergibt sich ein durchschnittliches Auftreten der aseptischen Knochennekrosen von 9,5 %, was keinen großen Unterschied zum eigenen Krankengut ausmacht, in dem 9 von 77 transplantierten Patienten eine aseptische Knochennekrose bekamen, also 11,7 %.

Wenn man nur die 67 ausgewählten Patienten betrachten würde, wäre dies eine Häufigkeit von 13,4 %.

Auch das zeitliche Auftreten der aseptischen Knochennekrosen ist in der Literatur sehr unterschiedlich:

Es bewegt sich zwischen 2,5 und 28 Monaten, wobei die Mitte etwa zwischen 6 und 12 Monaten liegen dürfte. Im eigenen Patientengut war die Spannweite ebenfalls groß: Die Patienten erlitten die aseptische Knochennekrose in der Zeit zwischen 5 und 28 Monaten postoperativ; die Durchschnittszeit betrug 10,8 Monate postoperativ, wobei also auch darin keine großen Unterschiede zu den Angaben in der Literatur bestehen.

Ein wichtiger Gesichtspunkt bei der vergleichenden Beurteilung der Häufigkeit und des zeitlichen Auftretens der aseptischen Knochennekrosen ist die postoperative Beobachtungszeit, da bei einer kurzen Beobachtungszeit des Patientenguts der prozentuale Anteil von aseptischen Knochennekrosen am Gesamtkollektiv abnimmt. Je länger man hingegen den Beobachtungszeitraum ausdehnt, bei um so mehr Patienten werden aseptische Knochennekrosen festgestellt.

B. Der Einfluß von Corticosteroiden auf die Entstehung von aseptischen Knochennekrosen nach Nierentransplantationen

In der Literatur wird den Corticosteroiden eine wichtige Rolle bei der Entstehung von aseptischen Knochennekrosen bei Nierentransplantierten zugewiesen.

Cruess et al. (8) sehen in den Corticosteroiden den einzig möglichen ätiologischen Faktor zur Genese von aseptischen Knochennekrosen, wenngleich sie keinen signifikanten Unterschied in den Dosen von Prednisolon bei der Nekrosegruppe und bei der Normalgruppe fanden. Die Autoren vermuten als Ursache der aseptischen Knochennekrosen eine Fettembolie in den Blutgefäßen des Hüftkopfes, die durch die Gabe von Corticosteroiden ausgelöst wurde.

Briggs et al. (7) halten es nach ihren Untersuchungen für wahrscheinlich, daß eine immunsuppressive Therapie mit Corticosteroiden einen Teil der Patienten nach der Nierentransplantation für aseptische Knochennekrosen am Hüftkopf anfällig machen könne, da bei ihnen die Gruppe der Nekrosepatienten signifikant mehr Prednisolon erhielten als die Vergleichsgruppe ohne Knochennekrosen.

Die Patienten von Briggs et al. (7) erhielten in den ersten drei Monaten nach der Transplantation bedeutend weniger Prednisolon als unsere Patienten im gleichen Zeitraum:

So erhielt die Nekrosegruppe von Briggs et al. (7) 49 mg Prednisolon pro Tag, die Nekrosegruppe bei uns 131,7 mg pro Tag; die Normalgruppe von Briggs et al. (7) bekam in dieser Zeit 38,3 mg pro Tag, die Normalgruppe bei uns 81,0 mg pro Tag.

In der Zeit vom 3. - 6. Monat lag bei Briggs et al. (7) die Dosis in der Nekrosegruppe wesentlich höher als in der Normalgruppe: 30 mg pro Tag zu 18 mg pro Tag, und damit auch höher als in unserer Nekrosegruppe, die in dieser Zeit 21,8 mg pro Tag zu 22,6 mg pro Tag in der Normalgruppe erhielt.

In der Zeit vom 6. Monat ab erhielt unsere Nekrosegruppe nur geringfügig mehr Prednisolon als die Normalgruppe (siehe Abbildung 1).

In der Nekrosegruppe bekamen von 9 Patienten 7 während der ersten drei Monate eine höhere Dosis an Prednisolon als die Normalgruppe im Durchschnitt erhielt.

Briggs et al. (7) gaben an, daß es in der Nekrosegruppe auch häufiger zu Abstoßungsreaktionen kam als in der Normalgruppe.

Wir konnten dies bestätigen:

Die Nekrosegruppe erhielt bei der intravenösen Therapie der Abstoßungsreaktionen mit einer Menge von durchschnittlich 8,55 g Methylprednisolon doppelt so viel wie die Normalgruppe mit einer Menge von 4,19 g.

Auch traten bei der Nekrosegruppe häufiger Abstoßungsreaktionen auf, die mehr Therapieserien notwendig machten. So waren es bei der Nekrosegruppe 4,7 Serien und bei der Normalgruppe 2,4 Serien.

Bei den Einzelpatienten der Nekrosegruppe erhielten von 9 Patienten 8 eine größere Dosis an Methylprednisolon als die Normalgruppe im Durchschnitt bekam.

Nur eine Patientin in der Nekrosegruppe, H.W., hatte geringere Abstoßungsreaktionen und erhielt mit 1,5 g Methylprednisolon eine sehr kleine Dosis zur Abstoßungstherapie. Sie hatte jedoch in ihrer Gruppe mit Abstand die längste

präoperative Dialysezeit mit 1o5 Monaten.

Während es in der Nekrosegruppe 4 Patienten, also 44,4 % gab, die mehr als 1o g Methylprednisolon als Abstoßungstherapie erhielten, waren es in der Normalgruppe ebenfalls 4 Patienten, 6,9 %, die mehr als 1o g bekamen und dennoch keine aseptischen Knochennekrosen erlitten.

Es muß jedoch betont werden, daß die Dosisunterschiede beider Gruppen statistisch hochsignifikant sind (Wilcoxon-Test).

Beim Vergleich der Patienten von Briggs et al. (7) fällt auch auf, daß dort nur 8,5 % eine aseptische Knochennekrose erlitten, während es bei uns 13,4 % waren.

Eine Ursache dafür dürfte sein, daß von den ausgewählten Patienten von Briggs et al. (7) die Mehrzahl ihr Nierentransplantat von verwandten Spendern erhielten, worauf es seltener zu Abstoßungsreaktionen kommt und daher auch weniger Immunsuppressiva wie Corticosteroide verabreicht werden müssen.

Si erhielten bei Briggs et al. (7) von den Normalpatienten 9o % ihr Transplantat von einem verwandten Lebensspender, wie Vater, Mutter, Bruder oder Schwester, von den Patienten mit einer aseptischen Knochennekrose waren es 64 %.

Die Patienten in unseren beiden Gruppen erhielten dagegen alle das Transplantat von einem verstorbenen Organspender.

Da bei unseren Patienten die aseptischen Knochennekrosen durchschnittlich 1o,8 Monate nach der Transplantation auftraten, hat die sehr hohe Dosis von Prednisolon während der ersten Monate postoperativ bei der Nekrosegruppe sicher eine große Bedeutung für die Nekroseentstehung.

C. Die Histokompatibilität im HLA - System

Nachdem in der Nekrosegruppe die Anzahl der behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktionen wesentlich höher als in der Normalgruppe war, stellt sich die Frage, ob es zwischen beiden Gruppen Unterschiede in der Histokompatibilität im HLA - System gibt.

Briggs et al. (7) vermuten einen Einfluß der HLA-Kompatibilität auf das Auftreten von aseptischen Knochennekrosen.

Bei unseren Untersuchungen wurden in beiden Gruppen die Histokompatibilität im HLA-A-, HLA-B und HLA-DR-System zwischen Organspender und Empfänger festgestellt, wenngleich nicht in allen Fällen die Übereinstimmung auf beiden Genloci zu ermitteln war.

Dabei zeigt sich, daß es im HLA-A-System bei der Nekrosegruppe etwas mehr HLA-Identitäten als in der Normalgruppe gab: 56,3% zu 51 %. Dies ist nach dem Chi^2 - Test statistisch nicht signifikant.

Im HLA-B- und HLA-DR-System gab es hingegen in der Normalgruppe mehr HLA-Übereinstimmungen als in der Nekrosegruppe; im HLA-B-System 70,4 % zu 66,7 % und im HLA-DR-System 64,2 % zu 5o %. Auch hier liegt nach dem Chi^2 - Test keine statistische Signifikanz vor.

Da besonders dem HLA-DR-System ein großer Aussagewert über die Transplantatverträglichkeit beigemessen wird (11), deutet dies auf eine insgesamt ungünstigere Übereinstimmung der Histokompatibilität in der Nekrosegruppe im Vergleich zur Normalgruppe.

Daraus ergibt sich ein Zusammenhang zu der Corticosteroiddosis, da es bei einer schlechteren HLA-Identität zu vermehrten Abstoßungsreaktionen kommt, die dann mit hohen Dosen von Methylprednisolon therapiert werden müssen.

D. Die renale Osteopathie und der sekundäre Hyperparathyreoidismus

Die renale Osteopathie wird als weiterer kausaler Faktor bei der Entstehung von aseptischen Knochennekrosen angesehen. So kann es nach Klempa (13) bei terminaler Niereninsuffizienz mit einer renalen Osteopathie auch ohne die Einwirkung von Corticosteroiden zu aseptischen Knochennekrosen kommen.

Die serumchemische Konstellation bei einer renalen Osteopathie mit sekundärem Hyperparathyreoidismus besteht aus einer Hypokalzämie, einer Hyperphosphatämie und einem erhöhten Spiegel an Parathormon; besteht der sekundäre HPT über längere Zeit, kann der Kalzium-PTH-Feedback-Mechanismus außer Kontrolle geraten, so daß ein tertiärer Hyperparathyreoidismus mit einer Hyperkalzämie entsteht (4).

Chatterjee et al. (6) fanden, daß bei ihren nierentransplantierten Patienten postoperativ von 68 eine Gruppe von 17, das sind ca. 25 %, eine Hyperkalzämie mit einem Serumkalzium von 5,25 - 6,5 mval/100 ml aufwiesen; von diesen 17 Patienten erlitten 7 Patienten eine aseptische Knochennekrose.

Von den Patienten mit einer Normokalzämie hatte dagegen nur ein Patient eine aseptische Knochennekrose.

Chatterjee et al. (6) halten daher eine postoperative Hyperkalzämie für einen sehr wichtigen Faktor bei der Genese von aseptischen Knochennekrosen.

Auch Briggs et al. (7) gaben an, daß bei ihnen die Gruppe mit aseptischen Knochennekrosen postoperativ einen signifikant höheren Kalziumspiegel aufwiesen als die Normalpatienten; dabei waren auch die Serumphosphatwerte bei der Nekrosegruppe niedriger als bei den Normalpatienten.

Bei unseren Patienten fanden wir, daß in der Normalgruppe 7 Patienten vor der Transplantation röntgenologisch gesicherte Zeichen einer renalen Osteopathie aufwiesen, also in 12,1 %; diese Patienten wurden im Durchschnitt 59,1 Monate dialysiert, also länger als die gesamte Gruppe, die 38,9 Monate dialysiert wurde.

In der Nekrosegruppe wurden bei der Patientin (K.M.) Zeichen einer renalen Osteopathie ermittelt, obwohl sie nur 15 Monate dialysiert worden war.

Bei den Untersuchungen der postoperativen Laborparameter unserer Patienten konnten wir keine auffallenden Unterschiede zwischen Normal- und Nekrosegruppe feststellen: So fanden wir in beiden Gruppen nach einer Transplantation einen sehr ähnlichen Kalziumspiegel, der immer im Normalbereich lag, eher sogar im unteren Bereich (Tabelle 16).

Der Gesamtdurchschnitt vom Serumkalzium lag über die Zeit von 3 - 30 Monaten bei der Normalgruppe bei 4,8 mval, bei der Nekrosegruppe bei 4,72 mval. Die beiden Gruppen unterschieden sich in keinem der Monate um mehr als 0,21 mval.

Der Phosphatspiegel befand sich bei beiden Gruppen bis zum 12. Monat auf einem ähnlichen Niveau; danach stieg der Phosphatwert der Nekrosegruppe etwas an und lag höher als bei der Normalgruppe, aber immer noch im Normalbereich, der 2,5 - 4,5 ml beträgt (Tabelle 17).

Der Gesamtdurchschnitt von Phosphat über die gesamte Zeit von 3 - 30 Monaten betrug bei der Normalgruppe 2,82 mg/100 ml, bei der Nekrosegruppe 3,09 mg/100 ml.

Somit konnte beim Vergleich der Serumwerte von Kalzium und Phosphat kein Anhalt für eine verstärkte renale Osteopathie bei der Nekrosegruppe gewonnen werden.

Ein weiterer Parameter zur Feststellung einer renalen Osteopathie und eines sekundären Hyperparathyreoidismus ist das Parathormon.

Hehrmann et al. (5) geben an, daß 85 % der chronischen Dialysepatienten trotz Dialyse und medikamentöser Therapie erhöhte Serumkonzentrationen an Parathormon aufweisen.

Nach der Transplantation ging die Konzentration von PTH bei den Patienten zurück, die postoperativ eine gute Nierenfunktion besaßen, bei 20 von 30 Patienten, also bei 67 %.

Chatterjee et al. (6) fanden, daß bei 41 Patienten, bei denen das Parathormon postoperativ im Serum gemessen wurde, 18 Patienten, also 44 %, einen erhöhten PTH-Spiegel aufwiesen. Allerdings fand sich bei diesen Patienten keine Beziehung zwischen einem erhöhten PTH-Spiegel und dem vermehrten Auftreten von aseptischen Knochennekrosen.

Bei unseren Untersuchungen konnte kein Vergleich zu einem Parathormonspiegel vor der Transplantation angestellt werden, da die PTH-Werte erst postoperativ ermittelt werden konnten.

Während der durchschnittliche Parathormon-Wert der gesamten Normalgruppe um den Faktor 1,92 über dem Grenzwert des Normalbereichs lag, betrug dieser Faktor bei der Nekrosegruppe 1,34, war also geringer als bei der Normalgruppe (Tabelle 18). Beide Gruppen lagen damit aber über dem Normalbereich.

Die starke Erhöhung der durchschnittlichen PTH-Werte in der Normalgruppe ist auch dadurch bedingt, daß in dieser Gruppe 5 Patienten einen tertiären Hyperparathyreoidismus hatten, wodurch es zu sehr hohen Einzelwerten kam, die den Gesamtdurchschnitt stark nach oben beeinflußten.

Bei den Einzelpatienten lagen in der Normalgruppe 67,3 %

mit ihren durchschnittlichen Parathormon-Werten über dem Normalbereich, in der Nekrosegruppe waren es mit 75 % etwas mehr (Tabelle 19).

Bei der Zusammenfassung der postoperativen Parameter Kalzium, Phosphat und Parathormon kann man nicht sagen, daß es in der Nekrosegruppe zu einer vermehrten renalen Osteopathie und zu einem verstärkten sekundären Hyperparathyreoidismus nach der Transplantation kam.

Kein Patient mit tertiärem Hyperparathyreoidismus ist an einer aseptischen Knochennekrose erkrankt. Es ist hervorzuheben, daß auch Patienten, deren Kalziumwert über dem Normalbereich lagen, und die erhöhte Parathormonwerte hatten, nicht an einer aseptischen Hüftkopfnekrose erkrankten.

E. Die prä- und postoperative Nierenfunktion

Es wurde untersucht, ob die prä- und postoperative Nierenfunktion und die Zeit der präoperativen Dialyse einen Einfluß auf die Entstehung von aseptischen Knochennekrosen haben.

Briggs et al. (7) konnten bei ihren Patienten bei Normal- und Nekrosegruppe keine unterschiedliche Dialysedauer vor der Transplantation feststellen.

Bei unseren Patienten wurde die Normalgruppe durchschnittlich 38,9 Monate dialysiert, während die Nekrosegruppe 39,4 Monate dialysiert wurde, wonach also kein auffallender Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu ermitteln war. Auch die Streubreite der Dialysezeit war in beiden Gruppen sehr groß: Bei der Normalgruppe wurden die Patienten in der Zeit von 3 - 112 Monaten, in der Nekrosegruppe zwischen 11 - 105 Monaten dialysiert, so daß in beiden Gruppen sehr unterschiedliche Dialysezeiten zu finden sind (Tabelle 3).

Zur Feststellung der postoperativen Nierenfunktion benützten Briggs et al. (7) den Wert für das Serumkreatinin als Maßstab und fanden bei beiden Gruppen keinen Unterschied. Die Autoren gaben an, daß auch die Patienten mit einer aseptischen Knochennekrose eine gute postoperative Nierenfunktion mit einem Kreatininwert von weniger als 2 mg/100 ml besaßen.

Bei unseren Patienten hatte die Nekrosegruppe in der präoperativen Zeit mit einem Kreatininwert von 8,9 mg/100 ml eine bessere Nierenfunktion als die Normalgruppe, die bei 11,4 mg/100 ml lag (Tabelle 10).

In der postoperativen Zeit war die Beurteilung der Nierenfunktion etwas schwieriger, da bei der Nekrosegruppe zwei

Patienten, A.I. und H.S., nach 24 bzw. 12 Monaten in die Niereninsuffizienz gerieten, wodurch der Gesamtdurchschnitt der Nekrosegruppe beim Serumkreatinin stark anstieg (Tabelle 13).

Beide Gruppen hatten bis zum 12. Monat einen Kreatininwert, der nicht allzu stark voneinander abwich und unter 2,0 mg/ loo ml lag, so daß die Nierenfunktion in dieser Zeit bei beiden Gruppen vergleichbar ist (Tabelle 12).

Bei der Gegenüberstellung der postoperativen Kreatininwerte der Normalgruppe mit den Werten der Einzelpatienten der Nekrosegruppe ist ersichtlich, daß in der Zeit vom 3. - 12. Monat 7 Patienten der Nekrosegruppe in etwa im Bereich der Normalgruppe liegen, während zwei Patienten darüber zu finden sind.

Da die aseptischen Knochennekrosen im Durchschnitt nach 10,8 Monaten auftraten, also in der Zeit einer noch guten Nierenfunktion bei der Nekrosegruppe, scheint die post-operative Nierenfunktion keinen gesicherten Einfluß auf die Genese der aseptischen Knochennekrose zu haben.

F. Einfluß von Alter, Gewicht, Geschlechtsverteilung und Grundkrankheiten

Briggs et al. (7) geben an, daß Alter und Geschlecht keinen Einfluß haben auf die Entstehung von aseptischen Knochennekrosen.

In unserem Patientengut lag das durchschnittliche Alter in der Normalgruppe zur Nekrosegruppe etwas höher: 37,6 Jahre zu 34,7 Jahre (Tabelle 3).

Die Verteilung der Geschlechter ist in beiden Gruppen sehr ähnlich: In der Normalgruppe sind es 58,3 % Männer, in der Nekrosegruppe 55,6 % Männer.(Tabelle 3)

Die Grundkrankheiten, die zur Niereninsuffizienz führten, lagen bei beiden Gruppen in ähnlicher Verteilung vor (Tabelle 4).

Eine auffallende Differenz zeigte sich bei beiden Gruppen beim Körpergewicht: Die Patienten der Normalgruppe hatten ein durchschnittliches Gewicht von 63,6 kg, während das Durchschnittsgewicht bei der Nekrosegruppe mit 68,9 kg um 5,3 kg höher lag, wodurch es zu einer stärkeren Belastung des Hüftkopfes kommen kann.

Ein statistischer Vergleich des Gewichts beider Gruppen nach dem Wilcoxon - Test ergibt - wie schon auf Seite 17 festgestellt - keine Signifikanz.

G. Zusammenfassung der Diskussion und Schlußfolgerung

Die Häufigkeit des postoperativen Auftretens von aseptischen Knochennekrosen wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben und schwankt zwischen 3,9 % und 37,0 % in einem Zeitraum von 2,5 - 28 Monaten. In unserem Patientengut beträgt die Häufigkeit 13,4 % in der Zeit von 5 - 28 Monaten. Für die starke Differenz in der Häufigkeit des Auftretens dürften vor allem zwei Faktoren von Bedeutung sein:

1. Die Unterschiedlichkeit der Transplantate; die Verwendung von Verwandtennieren erfordert wegen einer besseren Histokompatibilität eine geringere Dosis an Corticosteroiden zur Abstoßungstherapie als die Transplantation von Leichennieren, weshalb es zu einer geringeren Zahl von aseptischen Knochennekrosen kommt.

2. Die Häufigkeit von aseptischen Knochennekrosen variiert je nach der Länge des Beobachtungszeitraumes, da bei einem kurzen Beobachtungszeitraum die aseptischen Knochennekrosen, die erst später manifest werden, noch nicht erfaßt werden, woraus sich eine niedrigere Häufigkeit ergeben kann.

In der Literatur wird den Corticosteroiden eine wichtige Rolle bei der Entstehung von aseptischen Knochennekrosen zuerkannt, zumal dort Autoren wie Briggs et al. (7) eine erhöhte Dosis von Corticosteroiden bei der Nekrosegruppe fanden und außerdem in dieser Gruppe auch häufiger Abstoßungsreaktionen feststellten.

Diese Auffassung stimmt mit unseren Ergebnissen überein, da bei uns die Patienten der Nekrosegruppe, vor allem in den ersten drei Monaten nach der Transplantation, wesentlich mehr Corticosteroide erhielten als die Normalgruppe, nämlich eine Gesamtdosis von 131,7 mg Prednisolon pro Tag zu 82,0 g pro Tag bei der Normalgruppe.

Die Patienten der Nekrosegruppe hatten auch fast alle häufigere und stärkere Abstoßungsreaktionen und erhielten mit einer Menge von 8,55 g Methylprednisolon doppelt so viel wie die Patienten der Normalgruppe mit einer durchschnittlichen Dosis von 4,19 g. Allerdings gab es in beiden Gruppen Ausnahmen: In der Nekrosegruppe erhielt die Patientin H.W. mit 1,5 g Methylprednisolon als Abstoßungstherapie sehr wenig und erlitt dennoch nach 7 Monaten eine aseptische Knochennekrose, wobei sie allerdings sehr lange, nämlich 105 Monate, präoperativ dialysiert wurde. In der Normalgruppe waren es 4 Patienten, die mehr als 10 g Methylprednisolon als Abstoßungstherapie erhielten und trotzdem keine aseptischen Knochennekrosen entwickelten.

Es muß daher angenommen werden, daß es bei den Patienten eine individuell unterschiedliche Empfindlichkeit auf die Corticosteroide gibt, was auch von Briggs et al. (7) vermutet wird.

Als Ursache für die stärkeren Abstoßungsreaktionen bei der Nekrosegruppe nahmen Briggs et al. (7) einen Einfluß des HLA-Systems an und damit eine seltenere HLA-Identität bei der Nekrosegruppe.

Nach unseren Untersuchungen ließ sich diese Vermutung teilweise bestätigen, da die Patienten der Nekrosegruppe bei der HLA-Identität zwar im HLA-System etwas besser, dafür aber im HLA-B-System und HLA-DR-System schlechter lagen und es dort zu häufigerem "HLA-Mismatch" kam, wodurch sich die vermehrten Abstoßungsreaktionen erklären lassen, welche ja wiederum zu einer vermehrten Corticosteroid-Dosis führten.

Bei der präoperativen Dialysedauer konnten wir genau wie Briggs et al. (7) keinen Unterschied zwischen Normal- und Nekrosegruppe finden; bei der präoperativen Nierenfunktion, die bei beiden Gruppen sehr schlecht war, hatte sogar die

Normalgruppe noch schlechtere Kreatininwerte.

Die postoperative Nierenfunktion war bei beiden Gruppen bis zum 12. Monat vergleichbar; danach wurde der Durchschnitt der Nekrosegruppe etwas schlechter, da zwei Patienten in die Niereninsuffizienz gerieten.

Verschiedene Autoren wie Chatterjee et al. (6) und Briggs et al. (7) vermuteten einen stärkeren postoperativen sekundären Hyperparathyreoidismus und renale Osteopathie bei der Nekrosegruppe mit pathologischen Kalzium-,Phosphat- und Parathormonwerten. Bei unserer Nekrosegruppe gab es in den Werten von Kalzium und Phosphat jedoch keine stärkeren Unterschiede zur Normalgruppe.

Bei der Ermittlung der postoperativen Parathormonwerte hatte zwar die Normalgruppe im Durchschnitt einen höheren Parathormonspiegel als die Nekrosegruppe, weil dort einige Patienten mit einem tertiären Hyperparathyreoidismus den Durchschnittswert nach oben hin beeinflußten, dafür gab es in der Nekrosegruppe im Verhältnis mehr Patienten, die einen erhöhten Parathormonspiegel aufwiesen.

Insgesamt sind diese Unterschiede jedoch nicht so auffallend, daß man von einem stärkeren postoperativen sekundären Hyperparathyreoidismus bei den Patienten der Nekrosegruppe sprechen kann.

Daraus ist zu schließen, daß sich bei den Patienten mit einer chronischen terminalen Niereninsuffizienz Störungen im Knochenstoffwechsel mit einem Vitamin-D_3-Mangel und einem pathologischen Kalzium-Phosphat-Metabolismus und konsekutiver renaler Osteopathie und sekundärem Hyperparathyreoidismus ausbilden können, die sich zwar zum Teil nach der Nierentransplantation durch eine weitgehend normalisierte Nierenfunktion zurückbilden können, wobei aber immer noch ein etwas verschlechterter Knochenaufbau bestehen bleiben kann.

Die Gefährdung der Patienten für ein Auftreten von aseptischen Knochennekrosen kann sich in Einzelfällen durch eine schlechte postoperative Nierenfunktion, durch eine lange präoperative Dialysezeit und durch die Ausprägung eines sekundären Hyperparathyreoidismus erhöhen, wird aber vor allem durch die folgenden drei Faktoren beeinflußt:

1. Eine hohe Dosis an Corticosteroiden, vor allem aber in den ersten drei Monaten nach der Transplantation, bei der intravenösen Therapie der Abstoßungsreaktion.

2. Eine schlechte HLA-Identität, besonders im HLA-DR-System.

3. Erhöhtes Körpergewicht.

Der nichtparametrische Wilcoxon-Test zeigt bei einem Vergleich der Normalgruppe mit der Nekrosegruppe, daß die Dosis hochsignifikant ist ($p < 1\ \%$), nicht aber das Gewicht ($p > 12\ \%$).

VI. Zusammenfassung

Im Zeitraum von 5/1978 - 11/1981 erhielten in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen 77 Patienten wegen einer terminalen chronischen Niereninsuffizienz ein allogenes Nierentransplantat. Davon wurden diejenigen 67 Patienten ausgewählt, die ihr Transplantat länger als drei Monate behielten, so daß über einen genügend langen Zeitraum Laborparameter zur Verfügung standen. 9 Patienten erlitten in der Zeit von 5 - 28 Monaten nach der Transplantation eine aseptische Knochennekrose am Femurkopf; dies entspricht 13,4 % der ausgewählten Patienten. Die Patienten der Nekrosegruppe waren etwas jünger (3,2 Jahre), schwerer (5,1 kg) und wurden präoperativ geringfügig länger dialysiert als die Patienten der Normalgruppe. Die Grundkrankheiten lagen in ähnlicher Verteilung vor.

Auffallend war, daß die Patienten der Nekrosegruppe wesentlich mehr Prednisolon, vor allem in den ersten 3 Monaten, erhielten, nämlich als durchschnittliche Tagesdosis 131,7 mg zu 81,0 mg bei der Normalgruppe. Die Patienten der Nekrosegruppe erhielten bei der intravenösen Abstoßungstherapie die doppelte Menge (8,55 g zu 2,4 g Methylprednisolon) und benötigten mehr Therapieserien (4,7 zu 2,4) als die Normalgruppe. Allerdings gab es in beiden Gruppen Ausnahmen:

In der Nekrosegruppe erhielt eine Patientin nur 1,5 g Methylprednisolon, in der Normalgruppe bekamen 4 Patienten mehr als 10 g, ohne eine aseptische Knochennekrose zu erleiden. Dies scheint auf eine unterschiedliche individuelle Empfindlichkeit für Corticosteroide hinzuweisen.

Bei der Histokompatibilität zeigte sich für die Nekrosegruppe eine etwas bessere Identität im HLA-A-System als bei der Normalgruppe, dafür eine schlechtere Identität im HLA-B- und HLA-DR-System, was die vermehrten Abstoßungsreaktionen erklären könnte.

In den prä- und postoperativen Laborparametern wie Kalzium, Phosphat, Parathormon, Kreatinin, Harnstoff und Kreatinin-Clearance konnte kein eindeutiger Hinweis auf eine schlechtere prä- und postoperative Nierenfunktion, auf eine stärkere renale Osteopathie und sekundären Hyperparathyreoidismus bei der Nekrosegruppe insgesamt gewonnen werden; einzelne Patienten der Nekrosegruppe jedoch hatten eine schlechte postoperative Nierenfunktion und gerieten in die Niereninsuffizienz. In der Nekrosegruppe fanden sich etwas mehr Patienten mit erhöhten Parathormonwerten als bei der Normalgruppe, während aber die Kalzium- und Phosphatwerte immer im Normalbereich lagen.

Die folgenden drei Faktoren begünstigen nach unseren Untersuchungen die Entstehung von aseptischen Knochennekrosen:

1.) Eine hohe Dosis an Corticosteroiden, vor allem in den ersten drei Monaten nach der Transplantation, zur Therapie der Abstoßungsreaktionen.

2.) Eine schlechte HLA-Identität, besonders im HLA-DR-System.

3.) Ein erhöhtes Körpergewicht.

Mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon - Tests konnte bei einem Vergleich der Nekrosegruppe mit der Normalgruppe festgestellt werden, daß das Gewicht nicht signifikant ist, wohl aber die Dosis.

VII. Literaturverzeichnis

1 Chatterjee, S.N. (1979)
Renal Transplantation, 157-158
Springer, New York

2 Prellwitz, W. (1982)
Normbereichstabellen, 1341-1342
in: Gross, R., Schölmerich, P.: Lehrbuch der Inneren Medizin; 6. Auflage,
Schattauer, Stuttgart, New York

3 Sieberth, H.G. (1982)
Chronische Niereninsuffizienz, 1069-1073
in: Gross, R., Schölmerich, P.: Lehrbuch der Inneren Medizin; 6. Auflage,
Schattauer, Stuttgart, New York

4 Kuhlencordt, F., Kruse, H.-P. (1982)
Sekundärer Hyperparathyreoidismus und seine Folgezustände, 855-856
in: Gross, R., Schölmerich, P.: Lehrbuch der Inneren Medizin; 6. Auflage,
Schattauer, Stuttgart, New York

5 Hehrmann, R., Tidow, G., Hesch, R.-D. (1979)
Indikationen und Ergebnisse chirurgischer Behandlung (Parathyreoidektomie mit Autotransplantation und Nierentransplantation) bei renaler Osteopathie, 103-112; in: Hehrmann, R., Hesch, R.-D.: Renale Osteopathie;
Thieme, Stuttgart

6 Chatterjee, S.N., Massry, S.G., Friedler, R.M., Singer, F.R., Berne, T.V. (1976)
The high incidence of persistent secondary Hyperparathyreoidism after Renal Homotransplantation, Surgery, Gynecology and Obstetrics 143, 440-442

7 Briggs, W.A., Hampers, C.L., Merrill, J.P., Hager, E.B., Wilson, R.E., Birtch, A.G., Murray, J.E. (1968)
Aseptic Necrosis in the Femur after Renal Transplantation, Ann. Surg. 175, 282-289

8 Cruess, R.L., Blennerhassett, J., Macdonald, F.R., Maclean, L.D., Dossetor, J. (1969)
Aseptic Necrosis following Renal Transplantation, The Journal Of Bone And Joint Surgery 50 A NO 8, 1577-1590

9 Ganong, W.F. (1974)
Pharmakologie und Pathologie der Glucocorticoide, 330; in: Ganong, W.F.: Lehrbuch der Medizinischen Physiologie;
3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York

10 Jäger, M., Refior, H.-J. (1980)
Aseptische Knochennekrosen des Erwachsenenalters, 663-664; in: Heberer, H., Köle, W., Tscherne, H.: Chirurgie;
3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York

11 Eigler, F.W., Dostal, G., Bockhorn, H. (1982)
HLA-System und Genetik der Transplantationsimmunität, 26-27; in: Koslowski, L., Irmer, W., Bushe, K.-A.: Lehrbuch der Chirurgie;
2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York

12 Pitzen, P., Rössler, H. (1980)
Spontane Hüftkopfnekrose des Erwachsenen, 271-272;
in: Pitzen, P., Rössler, H.: Lehrbuch der Orthopädie;
14. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

13 Klempa, I. (1981)
Hyperparathyreoidismus - Chirurgische Therapie, 77-87;
1. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York

14 Mahlstedt, J., Schümichen, C., Biersack, H.-J. (1981)
Skelettszintigraphie, 6-10 und 72-75;
1. Auflage, Ernst Giebeler, Darmstadt

15 Williams, G. (1979)
Clinical course following Renal Transplantation, 220;
in: Morris, P.J.: Kidney Transplantation;
Academic Press, London, New York

16 Kaiser, H. (1977)
Cortisonderivate in Klinik und Praxis, 52-58;
7. Auflage, Thieme, Stuttgart

L e b e n s l a u f

Am 11. August 1955 wurde ich, Ulrich Wälde, in Heidelberg als Sohn des Rechtsanwalts Dr. Ernst Wälde und seiner Ehefrau, Studiendirektorin Marlise Wälde, geb. Blank, geboren.

Von 1962 - 1966 besuchte ich die Grundschule, von 1966 - 1974 das Kurfürst-Friedrich-Gymnasium in Heidelberg, wo ich am 12.6.1974 die Reifeprüfung bestand. Von 1975 - 1977 studierte ich an der Universität Gießen Ernährungswissenschaft, wobei ich die Vordiplomprüfung bestand.

Vom Jahr 1977 studierte ich an der Universität Mainz Medizin; im Frühjahr 1979 bestand ich dort die Vorprüfung. Von 1979 studierte ich an der Universität Tübingen Medizin und absolvierte von 1982 - 1983 das Praktische Jahr im Diakonissenkrankenhaus in Stuttgart.
Am 19.10.1983 bestand ich mit der mündlichen Prüfung das Staatsexamen in Medizin.

Seit April 1984 arbeite ich als Assistenzarzt in der Allgemeinchirurgischen Abteilung des Theresienkrankenhauses in Mannheim (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg).